

Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии

В. В. Дорофейков, д.м.н., доцент., зав. кафедрой биохимии¹, проф. кафедры лабораторной медицины и генетики³

Н. Н. Петрова, д.м.н., проф., зав. кафедрой психиатрии и наркологии²

М. С. Задорожная, аспирант кафедры психиатрии и наркологии²

¹ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта», г. Санкт-Петербург

²Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Diagnostic and prognostic value of determination of vitamin D(OH) in serum in depression

V. V. Dorofeykov, N. N. Petrova, M. S. Zadorozhnaya

National State University of Physical Culture, Sports and Health n.a. P. F. Lesgaft, Saint Petersburg State University, National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В исследовании проведен анализ уровня витамина D(OH) в сыворотке крови у больных депрессией в возрасте 18–27 лет, изучены его взаимосвязи с клиническими характеристиками и особенностями течения депрессии, суицидальным поведением. Установлен параллелизм между снижением уровня D(OH) и выраженностью депрессивного расстройства. При оценке риска суицида в зависимости от сывороточной концентрации витамина D(OH) было обнаружено, что в группе пациентов с тяжелым дефицитом витамина D высокий риск суицида встречался заметно чаще по сравнению с группой больных с нормальным уровнем витамина D(OH). При оценке интенсивности суицидальных идей было выявлено, что актуальные суицидальные идеи с конкретным планом и намерением его осуществить встречались только в группе с тяжелым дефицитом витамина D. Показано, что снижение концентрации витамина D(OH) в крови связано со снижением когнитивных способностей пациентов. Определение уровня витамина D(OH) в сыворотке крови может быть использовано в оценке тяжести депрессивных состояний.

Ключевые слова: витамин D, депрессия, суицид, когнитивные нарушения.

Summary

The study analyzed the level of vitamin D(OH) in the blood serum in patients with depression aged 18–27 years, studied its relationship with clinical characteristics and features of the course of depression, suicidal behavior. There is a parallelism between the decrease in D(OH) level and the severity of depressive disorder. In assessing the risk of suicide, depending on the serum vitamin D(OH) concentration, it was found that a high risk of suicide in the group of patients with severe vitamin D deficiency was significantly more frequent than in the group of patients with normal vitamin D(OH) levels. When assessing the intensity of suicidal ideology, it was found that actual suicidal ideas with a specific plan and the intention to implement it were met only in the group with severe vitamin D deficiency. It was shown that a decrease in the vitamin D(OH) concentration in the blood is associated with a decrease in the cognitive abilities of patients. The determination of the level of vitamin D(OH) in serum can be used in assessing the severity of depressive states.

Key words: vitamin D, depression, suicide, cognitive disorders.

Введение

Последние годы ознаменовались всплеском интереса исследователей к изучению роли витамина D в работе центральной нервной системы и метаболизме в целом. Обычно под термином «витамин D» подразумевают две молекулы стероидных прогормонов D₂ и D₃. Холекальциферол (называемый традиционно витамином D₃) синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола, но может поступать в организм человека с пищей. Эргокальциферол (витамин D₂) образуется из эргостерола под действием солнечного света в растениях и поступает в организм человека только с пищей или витаминными добавками. После

реакции гидроксилирования в печени оба метаболита обладают равной биологической активностью, что требует от лаборатории определения обоих метаболитов вместе или по отдельности (во втором случае обычно с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии [ВЭЖХ]). Традиционно холекальциферол (D₃) рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считают модифицированными производными витамина D. Всасывание экзогенного витамина D, поступающего с пищей, происходит в основном в тонком отделе кишечника в присутствии желчных кислот. Затем он транспортируется лимфатической системой кишечника в общий

кровоток. В составе хиломикронов холекальциферол связывается с витамином D-связывающим белком и затем высвобождается в печени. В результате реакции гидроксилирования в печени образуется промежуточный транспортный метаболит — витамин D(OH). Частично транспортная форма D(OH) поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с длительным сроком существования. Период полужизни пула D(OH) составляет примерно 20 дней, что делает эту молекулу наиболее удобной для лабораторного анализа [1].

В современной литературе нет общей терминологии в оценке степени недостаточности или дефицита витамина D, а определение в крови D(OH) яв-

ляется технически сложным и дорогостоящим видом лабораторного анализа, до сих пор не входящим в систему обязательного медицинского страхования в России. Лучшим способом тестирования в условиях клиничко-диагностической лаборатории, на наш взгляд, служит применение автоматического иммуноанализа с моноклональными антителами, исключающего «человеческий фактор», так как иммуноферментный планшетный анализ не обладает достаточной точностью, а метод ВЭЖХ требует наличия высококвалифицированных специалистов, результаты анализа зависят от длительности использования хроматографических колонок, наличия тех или иных контрольных материалов и недостаточной производительности метода в рутинной практике.

Согласно последним рекомендациям Российского общества остеопороза, поддержанным сообществом специалистов лабораторной медицины (2016), границей принятия решения о назначении витаминотерапии как у взрослых, так и у детей в большинстве случаев является величина 20 нг/мл витамина D(OH) в сыворотке крови, взятой натощак [2]. На основании собственного опыта определения витамина D(OH) в крови и данных литературы мы предлагаем использовать термины «дефицит» при концентрации витамина D(OH) ниже этой величины и «тяжелый дефицит» при концентрации ниже 10 нг/мл. При концентрации в сыворотке крови более 30 нг/мл можно говорить о нормальном уровне витамина у пациента (при более 120 нг/мл возможен токсический эффект) [2, 3]. При концентрации сывороточного D(OH) в диапазоне 20–30 нг/мл можно говорить о пониженном содержании витамина в организме (недостаточности).

Рецепторы витамина D (VDR) функционируют по крайней мере в 38 органах и тканях организма, в том числе в клетках головного мозга. В настоящее время метаболиты витамина D рассматривают как «нейростероиды», они могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Доказано, что рецепторы активной формы витамина D находятся в областях мозга, которые участвуют в развитии депрессии [4]. В мозгу человека рецепторы к витамину D(OH)₂ были обнаружены в глиальных клетках и нейронах *nucleus*

basalis of Meynert (NBM), *substantia innominata*, в мозжечке, в большом количестве в гипоталамусе и *substantia nigra* (схоже с дофаминергическими рецепторами, что может свидетельствовать об общности действия). Одной из важнейших, но пока малоизученных функций метаболитов витамина D является регулирование развития и функционирования нервной системы. Он обладает нейротропным эффектом, который связан с влиянием витамина на синтез нейротрофинов, нейромедиаторов, поддержание внутриклеточного гомеостаза кальция и предотвращение окислительного повреждения нейронов. Доказано, что витамин D регулирует ген экспрессии тирозингидроксилазы — фермента, участвующего в синтезе норадреналина и дофамина. И норадреналин, и дофамин участвуют в регуляции настроения. Исследования, проведенные на животных, позволили физиологам утверждать, что активные формы витамина D увеличивают синтез и метаболизм серотонина. Активные формы витамина D повышают уровень p11 (также известного как S100A10) — белка, который транспортирует 5-гидрокситриптамин из цитоплазмы в мембрану клеток. Также известно, что многие психические расстройства, например, расстройства аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности, биполярное расстройство, шизофрения и депрессия связаны с низким уровнем серотонина в мозге. Кроме того, витамин D стимулирует экспрессию нейронального фактора роста, благодаря чему способствует росту нейронов [5]. Активные метаболиты витамина D усиливают метаболизм глутатиона в нейронах и благодаря этому защищают их от окислительных дегенеративных процессов. Хорошо известно, что витамин D регулирует гомеостаз кальция, проницаемость мембран и аксональное проведение. Необходимо отметить, что витамин D обладает иммуномодулирующей активностью: он снижает выделение медиаторов воспаления (IL-1β, IL-2, IL-6, INF-γ, TNF-α и IL-12) и повышает уровни противовоспалительных цитокинов [3, 5].

С позиции биопсихосоциальной парадигмы депрессия является хроническим многофакторным заболеванием, в развитии которого принимают учас-

тие психосоциальные, нейроиммунные и нейроэндокринные факторы. В основе современного рассмотрения патогенеза депрессии лежит модель стресс-диатеза, акцентирующая роль провоцирующих психологических стрессовых факторов в развитии аффективных расстройств в зависимости от характера предрасположения. Депрессия сопровождается увеличением содержания ИЛ-6, ИЛ-1β, неоптерина, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, гомоцистеина и фибриногена. Теоретически достаточно обоснована «цитокиновая» («макрофагальная») гипотеза развития депрессии, предложенная R. S. Smith в 1991 году, в свете которой чрезмерная секреция ИЛ-1 и других молекул, вырабатываемых макрофагами, способствует развитию депрессии. Характерно возникновение депрессивной симптоматики в ответ на терапию цитокинами, что позволило ввести понятие «цитокин-ассоциированный депрессивный синдром». Снижение концентрации триптофана характерно лишь для хронического стресса или состояний, характеризующихся стабильно высокой концентрацией цитокинов.

В докладе Международной эпидемиологической ассоциации (IEA) было высказано мнение о зависимости между низким уровнем витамина D и такими психическими расстройствами, как депрессия и болезнь Альцгеймера. Первоначальные предположения, что витамин D может быть связан с депрессией, были основаны на связи между низким уровнем витамина D и высокой распространенностью аффективных расстройств зимой в высоких широтах. В связи с тем, что рецепторы витамина D находятся в областях мозга, которые участвуют в развитии депрессии, можно предположить взаимосвязь между уровнем витамина D(OH) и аффективными расстройствами. За последнее десятилетие в разных странах мира было проведено изучение этого вопроса, результаты исследований зачастую оказывались противоречивыми.

Целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи уровня витамина D(OH) в сыворотке крови молодых лиц и депрессии с использованием современных автоматизированных методов лабораторной медицины.

Материал и методы

В исследование были включены 52 больных депрессией, в том числе 18 мужчин и 34 женщины (средний возраст составил $22,5 \pm 2,8$ года).

Критериями включения в исследование были: возраст пациентов от 18 до 30 лет; первичное обращение за психиатрической помощью; верифицированная депрессия. Критериями исключения явились наличие органической патологии головного мозга (отягощенный перинатальный анамнез, черепно-мозговые травмы в анамнезе); употребление психоактивных веществ; наличие актуальной соматической патологии. Исследование проводили на базе внебольничного психиатрического учреждения Санкт-Петербурга. До начала лекарственной терапии пациентам определяли уровень D(OH) в сыворотке крови, взятой натощак, автоматизированным методом на анализаторе Architect i1000SR (Abbott, США) с использованием реагентов, контрольных и калибровочных материалов производителя, диапазон измерений маркера составлял от 4 до 160 нг/мл. Исследование проводили с октября по апрель, то есть в осенне-зимне-весенний период, когда, по мнению экспертов, солнце в Северо-Западном регионе России находится так низко, что синтез витамина D в коже практически не происходит [1].

Клинико-шкальная оценка состояни- ния пациентов включала использование следующих методик: клинической шкалы депрессии Гамильтона (HDRS), шкалы депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), Колумбийской шкалы для оценки тяжести риска суицида (C-SSRS), теста интеллекта Векслера (WAIS), шкалы памяти Векслера, пробы Горбова-Шульте. В статистической обработке данных использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена, составление уравнения линейной регрессии в программе SPSS Statistics v. 17.

Результаты

По результатам определения уровня витамина D(OH) в крови больные были разделены на четыре группы: пациенты с тяжелым дефицитом витамина D (концентрация D(OH) ниже 10 нг/мл) — 11 человек (21 %); пациенты с дефицитом

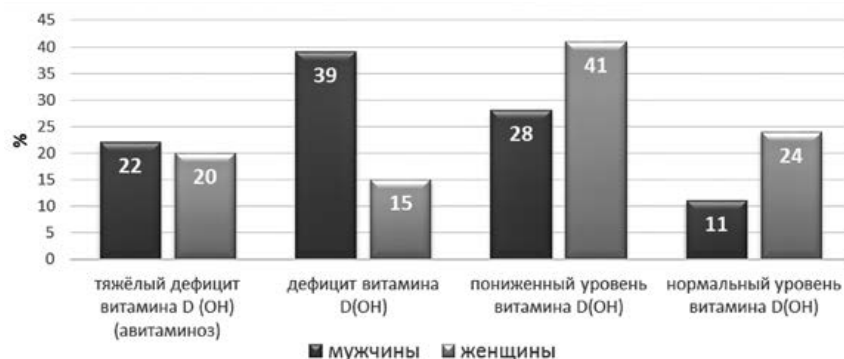


Рисунок 1. Распределение пациентов по признаку пола в зависимости от уровня витамина D(OH) в крови (в процентах от общего числа больных соответствующего пола).

витамина D (от 10 до 20 нг/мл) — 12 человек (23 %); пациенты с пониженным уровнем витамина D (от 20 до 30 нг/мл) — 19 человек (37 %); пациенты с нормальным уровнем D(OH) (более 30 нг/мл) — 10 человек (19 %).

Среди женщин чаще встречались случаи пониженного (41 %) и нормального (24 %) уровней витамина D(OH). У пациентов мужского пола чаще встречался дефицит витамина (39 %) (рис. 1). Таким образом, для мужчин с депрессией были характерны более низкие показатели концентрации D(OH) сыворотки по сравнению с больными женского пола.

Распределение больных с депрессиями в зависимости от степени тяжести депрессивного расстройства (по шкале депрессии Гамильтона) и результатов определения уровня витамина D(OH) в сыворотке крови было представлено следующим образом. Крайне тяжелая депрессия встречалась только у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D. С такой же частотой при тяжелом дефиците витамина D были выявлены тяжелые депрессии. У пациентов с дефицитом и пониженным уровнем витамина D(OH) преобладали депрессивные расстройства средней степени. У пациентов с нормальным содержанием витамина D(OH) в крови отмечались легкие и умеренные депрессии, в то время как тяжелые депрессии не встречались.

С другой стороны, среди пациентов с выраженной депрессией доминировали случаи тяжелого дефицита D — 55,5 % наблюдений. У больных с умеренным депрессивным расстройством преобладали состояния дефицита и недостаточности витамина D (89,6 %). У 47,4 % пациентов с легким депрес-

сивным расстройством был установлен нормальный и у 42,1 % — пониженный уровень витамина D(OH) сыворотки крови. Обращает на себя внимание среднее значение показателя выраженности депрессивной симптоматики: несмотря на примерно одинаковое число пациентов с пониженным и нормальным уровнем витамина D(OH) крови при депрессивном расстройстве легкой степени, у больных в первой группе депрессивная симптоматика была более выраженной, чем во второй. Таким образом, снижение концентрации D(OH) в крови сопряжено с большей тяжестью депрессии (коэффициент корреляции Спирмена $-0,83$; $p < 0,00001$) (рис. 2).

Уравнение линейной регрессии, которое отражает выявленную закономерность, следующее:

$$Y = 23,4 - 0,33 \cdot X,$$

где Y — показатель выраженности депрессивного синдрома по клинической шкале депрессии Гамильтона (в баллах), X — уровень витамина D(OH) в сыворотке крови (в нг/мл).

Анализ взаимосвязи уровня витамина D(OH) и выраженности депрессии по MADRS также выявил параллелизм между степенью снижения уровня витамина в крови и тяжестью депрессии (табл. 1).

Результаты исследования продемонстрировали, что все случаи депрессии, которые принято рассматривать как наиболее суицидоопасные и резистентные к терапии, наблюдались при тяжелом дефиците витамина D. Суицидные попытки в анамнезе встречались у 81,8 % больных депрессией с тяжелым дефицитом витамина D. У пациентов с уровнем D(OH) от 10 до 30 нг/мл суицидные попытки выявлены в 41,9 % наблюдений.

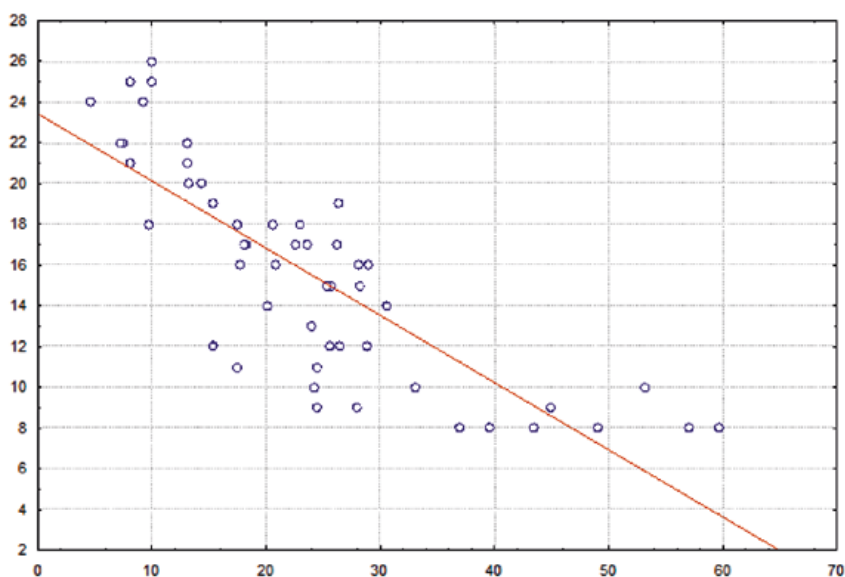


Рисунок 2. Линейная зависимость выраженности депрессивного синдрома по клинической шкале депрессии Гамильтона от уровня витамина D(OH) в сыворотке крови пациентов с депрессиями молодого возраста.

Таблица 1
Число больных с разным уровнем витамина D(OH) в сыворотке крови в зависимости от выраженности депрессии

Характеристика депрессии по MADRS	Уровень D(OH) в крови			
	Тяжелый дефицит	Дефицит	Пониженный уровень	Норма
Малый депрессивный эпизод	–	10,5%	42,1%	47,4%
Умеренный депрессивный эпизод	16%	36,0%	44,0%	4,0%
Большой депрессивный эпизод	87,5%	12,5%	–	–

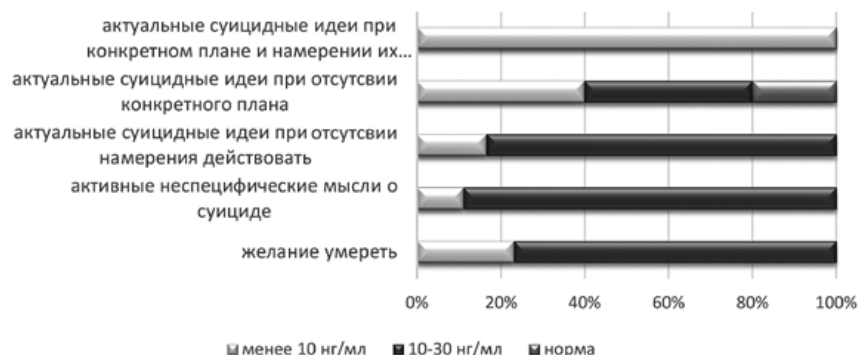


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от интенсивности суицидальных идей по Колумбийской шкале оценки тяжести суицида и уровня витамина D(OH) в сыворотке крови.

На момент обследования у 46 % пациентов был установлен средний, у 40 % — низкий и у 13 % — высокий риск суицида. При оценке риска суицида в зависимости от уровня витамина D(OH) было установлено, что в группе пациентов с тяжелым дефицитом витамина D отсутствовали случаи низкого риска суицида и с равной частотой встречались случаи высокого и среднего риска. У больных депрессией с нормальным содержанием вита-

мина D(OH) преобладал низкий риск суицида, средний риск суицида был выявлен только в одном случае, случаев высокого риска не было обнаружено.

При оценке интенсивности суицидальных тенденций в зависимости от уровня витамина D(OH) крови было выявлено, что актуальные суицидальные идеи с конкретным планом и намерением его осуществить встречались только в группе с тяжелым дефицитом витамина D. У пациентов с пониженным

уровнем D(OH) отмечались суицидальные идеи с преобладанием неспецифического желания умереть, а с нормальным уровнем D(OH) — только один случай наличия суицидальных идей при отсутствии плана действий (рис. 3).

Таким образом, снижение уровня витамина D(OH) крови не только связано с утяжелением депрессии, но и сопряжено с более тщательной проработкой плана самоубийства и интенсификацией намерения его совершить (коэффициент корреляции Спирмена $-0,76$; $p < 0,0001$). Уравнение линейной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 3,8101 - 0,0892 \cdot X,$$

где Y — интенсивность суицидальных идей; X — уровень D(OH) сыворотки крови (нг/мл).

При оценке уровня когнитивного функционирования больных депрессией молодого возраста было обнаружено, что показатель общего интеллекта был снижен в 30 % случаев. Показатели «плохой нормы» и «пограничной зоны» зафиксированы у 52,6 % мужчин и только у 19,2 % женщин. У 70 % обследованных больных обнаружены нарушения внимания. У большинства пациентов с депрессиями молодого возраста обнаружен легкий дефект внимания (51 % случаев), нормальный показатель внимания наблюдался в 30 % наблюдений. Среди больных с умеренно сниженным вниманием преобладали мужчины: 23,8 и 16,2 % случаев соответственно. Таким образом, когнитивные нарушения в большей степени характерны для больных депрессией молодого возраста мужского пола. С нарастанием тяжести депрессии когнитивные нарушения усугублялись ($p < 0,001$).

Установлен параллелизм выраженности когнитивных нарушений при депрессии и уровня витамина D(OH) ($p < 0,001$) (табл. 2 и рис. 4).

Обсуждение и выводы

По нашим данным, для больных депрессией характерен сниженный уровень D(OH) в сыворотке крови. Аналогичного мнения придерживаются Y. Milaneschi и соавт. [6]. Важно отметить, что в исследовании A. Nanri и соавт. была обнаружена связь между пониженным уровнем D(OH) и депрессией в зимний период, но она не была обнаружена летом [7]. Таким образом,

Доппельгерц® актив



Витамин D 400 МЕ

*Смотри
на мир
позитивно!*



Сделано в Германии

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 2
Когнитивные показатели в зависимости
от концентрации витамина D(OH) в сыворотке крови

Уровень витамина D(OH)	Среднее значение показателя общего интеллекта (баллы)	Среднее значение эквивалентного показателя памяти (баллы)
Нормальный уровень витамина D	123,0 ± 6,4	118,0 ± 7,9
Пониженное содержание витамина D	118,0 ± 9,1	103,5 ± 9,2
Дефицит витамина D	107,0 ± 11,7	97,0 ± 9,3
Тяжелый дефицит D	98,0 ± 13,0	87,8 ± 5,5

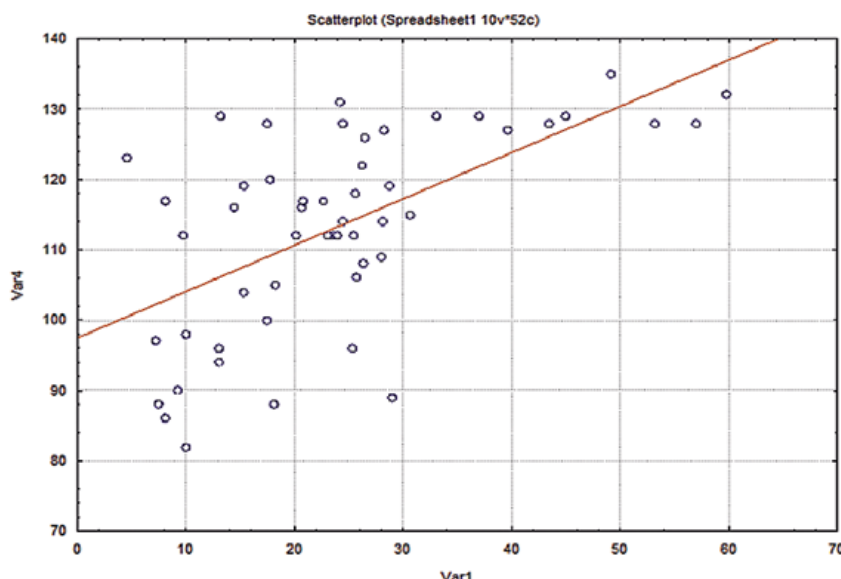


Рисунок 4. Взаимосвязь уровня витамина D(OH) в сыворотке крови и показателя общего интеллекта.

сезон проведения исследования такой взаимосвязи может влиять на его результаты. Имеется параллелизм между степенью снижения концентрации витамина D(OH) и выраженности депрессии, что коррелирует с результатами М. Kjærgaard и соавт. [8].

В последнее время в зарубежной научной литературе появились указания, что низкий уровень витамина D(OH) может быть связан с риском суицида [9, 10], что впервые было продемонстрировано в настоящем исследовании на больных депрессией молодого возраста.

Результаты исследования, свидетельствующие о зависимости уровня когнитивного функционирования больных депрессией молодого возраста и уровня витамина D(OH), отчасти совпадают с данными зарубежной литературы, которые были получены на общей популяции. Так, проспективное обсервационное исследование в Кембриджском университете пока-

зало, что недостаточность витамина D и сезонное снижение его уровня связаны с ухудшением памяти обследуемых. Показано, что вербальные когнитивные функции лучше у лиц с достаточной концентрацией витамина D (более 100 нмоль/л, т.е. более 40 нг/мл) [11].

Важно отметить, что лечение дефицита витамина D хорошо разработано за последние годы и должно проводиться под лабораторным контролем. Препараты нативного витамина D в виде капсул или таблеток выпускаются известными производителями в кратной суточной потребности взрослого человека дозе 400 МЕ, например, «Доппельгерц® актив Витамин D 400 МЕ». Каждая таблетка при профилактическом регулярном применении предотвращает развитие гиповитаминоза, хотя в некоторых клинических случаях и регионах России разумно использовать препарат витамина D после выполнения лабораторного анализа в большей дозировке [2].

Таким образом, главным выводом нашей работы является то, что уровень витамина D(OH) в сыворотке крови можно рассматривать как клинически важный лабораторный маркер тяжести депрессии и риска суицида, тесно связанный с когнитивными функциями человека.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект № 14-50-00069, Санкт-Петербургский государственный университет).

Список литературы

1. Дорофейков В. В. Лабораторные тесты в диагностике и контроле лечения дефицита витамина D и остеопороза. В книге: Остеопороз. Баранова И. А., Белая Ж. Е., Гассер Р. В., Гриффит Д. Ф., Джениант Г. К., Дорофейков В. В. и др. Руководство для врачей. Москва, 2016. С. 163–189.
2. Лесняк О. М., Никитинская О. А., Торопцова Н. В., Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бордакова Е. В., Гильманов А. Ж., Гуркина Е. Ю., Дорофейков В. В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 4. С. 403–408.
3. Дорофейков В. В., Задорожная М. С., Петрова Н. Н. Депрессия и витамин D // Психиатрия. 2014. № 2 (62). С. 84–90.
4. Задорожная М. С., Дорофейков В. В., Петрова Н. Н. Депрессия молодого возраста и витамин D(OH) крови // Психическое здоровье. 2017. № 8. С. 19–26.
5. Eyles D. W., Burne T. H., McGrath J. J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease // Front Neuroendocrinol. 2013 Jan. № 34 (1). P. 47–64.
6. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 2: P. 3225–3233.
7. Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Sato M, Ohta M, Mishima N. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. Eur J Clin Nutr. 2009; 2: P. 1444–1447.
8. Kjærgaard M., Waterloo K., Wang C. E., Almås B., Figenschau Y., Hutchinson M. S., Svartberg J., Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial // Br J Psychiatry. 2012 Nov. № 201 (5). P. 360.
9. Grudet C., Malm J., Westrin A., Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood // Psychoneuroendocrinology. 2014. № 50. P. 9.
10. Tariq M. M., Streeter E. A., Smith H. A., Sleemi A., Khabazghazvini B., Vaswani D., Postolache T. T. Vitamin D: a potential role in reducing suicide risk? // Int J Adolesc Med Health. 2011. № 23 (3). P. 65.
11. Pettersen JA, Fontes S, Duke CL. The effects of Vitamin D Insufficiency and Seasonal Decrease on cognition. Can J Neurol Sci. 2014 Jul; 41 (4): 459–65.

